

골 탄산 인회석 결정(Carbonate Aapatite)의 성질

- 생물학적 고찰 -

서울대학 치과대학 구강해부학교실
조교수/김 현 만

I. 서 론

골 조직의 60-70%는 무기결정으로 구성된다. 골 무기결정은 골 조직의 기계적강도를 높게할 뿐만 아니라, 생리적으로는 조직액내의 Ca, PO₄와 같은 무기 이온의 저장고로서 무기결정이 파골세포에 의해 흡수되거나 조골세포에 의해 침착되어 조직액과 혈액내 이온농도가 일정하게 유지될 수 있도록 한다(Glimcher 1984). 지금까지 무기결정에 대한 연구는 치아우식증 즉 법랑질 결정의 용해에 관해 많이 연구되어왔지만, 생물학적 관점에서, 치주병이 주요한 치과질환 문제로 대두된 이 시점에서 골결정이 조직내에서 얼마만큼 생물학적인 의의를 갖는 지도 관심의 대상이라하겠다.

무기결정은 단백질과같은 유기기질과 작용할 뿐만 아니라 세포에도 영향을 미친다(Glowacki et al. 1991). 무기결정이 세포에 작용하는 기전은 무기결정 표면에 결합한 단백질에의해 매개되거나 결정표면이 직접 세포와 반응하는 것이다. 따라서 무기결정의 표면에서 조직반응이 일어나도록 고안된 매식 치아를 개발하는데에 무기결정의 생물학적 기능은 반드시 고려되어야 할 것이다. 최근에 밝혀진 바에 의하면 골 결정의 표면에 존재하는 이온의 구조는 순수 수산화 인회석과는 달리 반응성이 매우 높은 것으로 알려져있다. 만약 표면에 미세한 변화가 일어난다면 이는 골조직의 기계적 생리적성질에 지대한 영향을 미칠 것이다(Rey and Glimcher 1992). 골 결정은 순수 수산화 인회석 결정(그림 1) 혹은 법랑질결정과는 물리적 화학적 성질이 다르다. 골 결정은 순수 수산화인회석 혹은 법랑질 결정과는 달리 불완전한 결정구조를하고 극히 작아(nano crystals) 용해도가 매우 높다. 아직도 많은 문헌들

이 골결정을 수산화인회석(hydroxy apatite)으로 표기하는 데, 이는 골 무기결정이 수산기(OH)가 비어있는 원자구조를 하기 때문에 적당하지않다. 그 대신 골결정은 많은양의 탄산기(CO₃)를 함유하고 있어 탄산 인회석(carbonate apatite)으로 불리우는 것이 타당하다(Rey and Glimcher 1992).

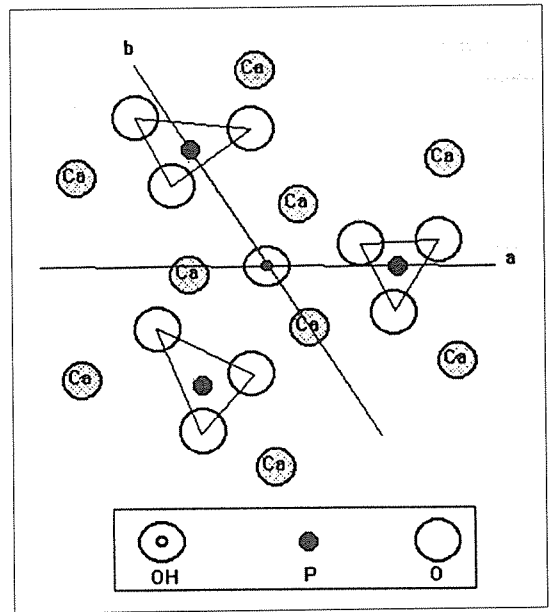


그림 1. 순수 수산화 인회석의 결정구조를 c-축에서 내려다본 모식도. 골 탄산 인회석 결정은 순수 수산화인회석 결정의 구조중 일부 이온이 결핍되어있거나(대부분의 OH, 일부의 Ca) 다른 이온으로 대체되어(Ca → Na, Mg, K; PO₄□_{OH} → CO₃)있어 순수 수산화 인회석과는 달리 불완전한 결정이다.

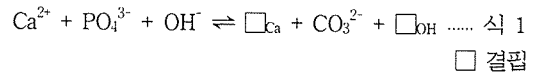
II. 골결정의 화학조성 및 미세구조

골결정의 구조적 특성에 관해서 지금까지 많은 논란이 있어왔지만 인회석이 아닌 다른 종류의 Ca-PO₄결정 (dicalcium phosphate dihydrate CaHPO₄·2H₂O:DCPD, octacalcium phosphate Ca₈H₂(PO₄)₆·5H₂O:OCP)은 발견되지 않는다. 이는 유기물이 제거된 골 결정에 대한 연구결과에서도 확인된 바 있다(Kim, Rey, and Glimcher 1994).

결정의 구조를 연구하는 대표적인 방법으로 X선 회절방법이 있다. 이 방법은 결정의 구조중 광역 반복 결정 구조(long range order)를 연구하는 것이어서 이온구조의 미세구조(short range order)를 연구하는 데는 적당하지 않다. 이온의 미세구조연구는 Resolution Enhanced Fourier Transform Infrared Spectroscopy (RE FTIR)나 Solid State Magic Angle Sample Spinning Nuclear Magnetic Resonance (MAS NMR) 방법으로 연구된다.

골결정의 화학조성을 연구하기 위해서는 조직액이나 유기기질에 함유되어있는 무기이온과 결정에 결합해있는 유기기질로부터 골 결정을 분리해내야한다. 분리과정은 골결정이 온도에 민감하기 때문에 저온에서 행해져야하고, 용해도가 높기때문에 물과의 접촉이 없어야한다. 저온에서 hydrazine(NH₂-NH₂)으로 골기질의 유기물을 용해시키는 방법은 지금까지 개발된 방법중에서 골 무기결정의 화학조성 및 물리적 성질을 가장 적게 변성시켰다(Kim, Rey, and Glimcher 1994).

이 방법에 의해 얻어진 골 결정은 완전한(Stoichiometric) 수산화 인회석 결정과는 다른 조성을 보였다(표 1). 6-7% 함유된 CO₃는 골 결정의 성질을 크게 변화시킨다. 구조적으로는 정사면체인 PO₄자리에 평면인 CO₃가 치환되므로써 결정구조에 뒤틀림이 오게되어 결정의 완전도(결정도, Crystallinity)가 떨어진다. 골 결정에 함유된 CO₃는 OH자리나(A형) PO₄자리에(B형) 치환되어 들어가는데 대부분의 CO₃는 PO₄자리에 치환되어 B형결정을 이룬다(Rey et al. 1989, Rey et al. 1991). 이렇게 PO₄자리에(B형) 치환되어 들어간 CO₃는 전하차이에 의해 양전하를 갖는 Ca의 양을 감소시키므로써 골 결정을 Ca결핍 결정이 되게한다(식 1)(Verbeeck 1986).



이는 또한 OH의 결핍도 유도한다. 그러나 일부의 CO₃는 비결정형태로 무기결정 표면에 존재하면서 골 결정의 반응성을 증진시키기도 한다(Rey et al. 1988). PO₄는 결정표면에서 당인산 단백질등과 반응하는 것으로 보고된 바있는데(Lees, Glonek, and Glimcher 1983), PO₄의 일부는 무기결정 표면에 반응성이 높은 비결정으로 존재하는 것으로 알려져있다(Rey et al. 1990). 이러한 양상은 특히 미성숙 결정에서 현저하다(Kim, Rey, and Glimcher unpublished data). 무기결정 표면에 있는 것으로 추정되는 표면이온중에 HPO₄가 있다. 이 이온 역시 골 결정의 반응성을 높인다(Glimcher 1984). 골결정 표면을 형성하는 비결정 이온들은 반응성이 매우 높기 때문에 유기기질이나 세포와 작용하는 반응부위가 된다. 골결정에 결합하는 물분자들은 이들 비결정이온에 결합할 가능성이 높다.

골 무기결정의 화학조성에서 골 무기결정은 다음과 같은 화학식으로 표기할 수 있겠다. 즉 골 결정은 Ca자리가 결핍되고, OH가 비어있으며 다량의 CO₃를 함유하고 반응성이 높은 HPO₄를 함유하는 결정으로 정의할 수 있다. 비어있는 Ca자리에는 조직액으로부터 유래한 Na, K, Mg등의 미량원소가 치환되기도 하는데 Na나 Mg등의 존재는 골 무기결정의 용해도를 높이는 요인이 된다. 한편 CO₃와 HPO₄는 온도에 대한 결정의 안정성을 감소시킨다(LeGeros 1991). 위와같은 특성을 갖는 골 무기결정은 용해도가 DCPD나 OCP의 용해도정도까지 높아져서 비교적 낮은 정도의 산성도 환경인 파골세포의 흡수위에서도 쉽게 흡수될 수 있다.

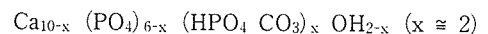


표 1. 소장골 피질 골결정의 화학조성(Kim, Rey, Grynepas, and Glimcher unpublished data)

Ca%	P%	CO ₃ %	Na%	Mg%	Ca/P (molar)
33.3	15.4	6.43	0.72	0.5%	1.67

Ⅲ. 골결정의 크기

골결정의 크기는 결정의 용해도와 관계가 있다. 특히 극미세결정(nano crystals)의 용해도는 전적으로 결정의 크기에 좌우되는 것으로 아주 작은 양의 크기변화도 용해도에 민감하게 반영된다(Posner et al. 1980). F를 함유하는 결정의 용해도가 크게 감소하는 것의 요인중 주요한 하나는 F를 함유하는 결정이 약간 커진 효과때문이다. 골결정의 크기는 결정이 매우 치밀하게 밀집되어있기 때문에 결정을 유기질에서 분리하지않고 전자현미경하에서 개개 결정의 윤곽을 측정하는 것은 불가능하다. 분리된 결정을 연구한 바에 의하면 골결정은 얇은 판상으로 평균 $27.3 \pm 11.4 \text{ nm} \times 15.6 \pm 7.3 \text{ nm} \times 2-4(?) \text{ nm}$ 의 크기였다(Kim, Rey, Grynpas, and Glimcher unpublished data) (그림 2). 이 크기는 결정의 크기가 용해도를 결정한다는 범위내에 들 정도로 작다. 즉 골결정의 크기는 골결정의 용해도를 좌우하는 직접적 요인이 된다. 극히 작은 골 결정은 표면적이 $100-200 \text{ m}^2/\text{g}$ 정도(Posner et al. 1980)로 매우 넓은데 이는 골결정의 반응성을 매우 크게해주는 요인중의 하나로서 반응부위가 넓기때문에 단백질이나 세포같은 결정의 외부물질에 골 결정이 강한 반응을 할 수 있게 한다.

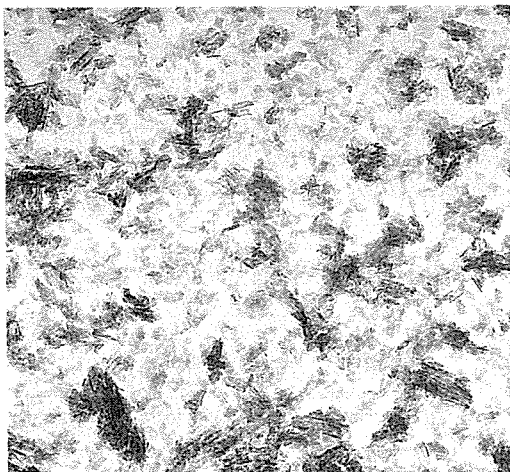


그림 2. 소의 장골 피질판에서 분리된 골결정의 투과 전자 현미경 사진. 골결정은 판상으로서 다양한 크기를 보인다. (배율 x 102,000)

Ⅳ. 골결정의 성숙

골결정은 생성된 후 성숙과정에 의해 약간의 화학적 및 구조적변화를 겪는다. 일반적으로 결정의 표면에 존재하는 것으로 믿어지는 PO_4 , CO_3 와 같은 비결정이온들의 양은 감소한다(Rey and Glimcher 1992). 따라서 성숙된 골결정은 미성숙된 골결정에 비해 반응성이 낮아진다. 반응성이 감소된 골결정은 세포간 기질과의 상호작용이 감소하고 나아가 세포와의 반응성도 감소할 것으로 추정된다. 노쇠한 골조직에서 보이는 대사율의 감소와 성숙된 골결정에서 볼 수 있는 낮은 반응성에는 개연성이 있을 것으로 추정된다.

화학조성상 성숙된 골결정이 보이는 특징중의 하나는 HPO_4 함량의 감소와 CO_3 함량의 증가를 들 수 있다(Rey and Glimcher 1992). 그러나 $\text{CO}_3 + \text{PO}_4$ 의 양은 일정하게 유지되므로서(Rey, Kim, and Glimcher 1994) 상대적으로 PO_4 양은 감소한다. 이는 Ca-PO_4 결정의 결정종류를 판별하는 기준으로 쓰이는 Ca/P 률이 결정의 종류에의해서 뿐만 아니라 인회석 결정의 성숙에의해서도 변함을 의미한다. Ca/P 률을 해석할때는 이점을 염두에 두어야한다.

성숙과정에 의해 결정도는 증가한다. 그러나 성숙에의해 결정도가 증가하는 것은 성숙된 결정의 크기가 커지기 때문이라는 종래의 가설과는 달리 미성숙된 결정과 성숙된 결정 간에는 크기가 큰차이를 보이지않았다(Rey, Kim, and Glimcher 1994). 이는 결정의 성숙이란 불안정한 내적구조를 갖는 결정이 완전결정으로 변해가는 과정이라는 것을 의미한다.

V. 결 론

골 탄산 인회석 결정의 물리적 및 화학적 성질은 순수 수산화인회석과는 다르다. 골 결정은 극히 작은 극미세 결정으로 결정도가 낮은 불완전 결정이다. 따라서 골 결정은 순수 인회석 결정에 비해 용해도가 매우 높다. 골결정의 표면은 매우 반응성이 높은 이온으로 구성되어있어 세포간 간질 및 세포와 활발히 반응할 수 있다. 이와 같은 골 결정의 특성은 인공 치아등과 같은 인회석을 이용하는 인공 매식물을 개발할 때 고려되어야 한다. 인회석 결정을 이용하는 인공 치아매식물은 순수 수산화 인회

석을 기준으로 제작되어왔지만 앞으로 골 탄산 인 회석의 특성을 갖는 인공 매식물이 개발된다면 인공 매식체가 우리 몸의 생리에 좀 더 가까운 것이 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Verbeeck, R. M. H. (1986) Minerals in human enamel and dentin. in "Tooth Development and Caries vol. 1" eds. by F. C. M. Driessens and J. H. M. Woltgens, pp95-152, CRC Press, Boca Raton, FL.
2. Glimcher, M. J. (1984) Recent studies of the mineral phase in bone and its possible linkage to the organic matrix by protein-bound phosphate bonds, Phil. Trans. Roy. Soc. London B 304, 479-508
3. Glowacki, J., C. Rey, M. J. Glimcher, K. A. Cox, and J. Lian (1991) A role for osteocalcin in osteoclast differentiation, J. Cellular Biochem. 45, 292-302
4. Kim H.-M., C. Rey, and M. J. Glimcher (1994) Isolation of calcium-phosphate crystals of mature bovine bone by reaction with hydrazine at low temperature. in "Hydroxyapatite and Related materials" ed. P. Brown, pp331-338, CRC Press, Boca Raton, FL
5. Lees, S. L., T. Glonek, M. J. Glimcher (1983) ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopic evidence for ternary complex formation of fetal phosphoprotein with calcium and inorganic orthophosphate ions, Calcif. Tissue Int. 35, 815-818
6. LeGeros, R. Z.(1991) Calcium phosphates in enamel, dentin and bone. in "Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine" pp108-129 Karger, Basel
7. Posner A. S., F. Betts, and N. C. Blumenthal (1980) Formation and structure of synthetic and bone hydroxy apatite. Prog. Crystal Growth. Charact. vol. 3, pp49-64 Pergamon press Great Britan
8. Rey, C., B. Collins, T. Goehl, I. R. Dickson, and M. J. Glimcher (1989) The carbonate environment in bone mineral: A resolution-enhanced Fourier infrared spectroscopy study. Calcif. Tissue Int. 45:157-164
9. Rey, C. and M. J. Glimcher (1992) Short range organization of the Ca-P mineral phase in bone and enamel changes with age and maturation. in "Chemistry and Biology of mineralized tissues" eds. H. Slavkin and P. Price, pp5-18 Elsevier Science Pub.
10. Rey, C., H-M Kim, and M. J. Glimcher (1994) Maturation of poorly crystalline synthetic and biological apatites. in "Hydroxyapatite and Related materials" ed. P. Brown, pp 181 - 188, CRC Press, Boca Raton
11. Rey, C., Renugopalakrishnan, B., Collins, B., and Glimcher, M.J. (1991) Fourier transform infrared spectroscopic study of the carbonate ions in bone mineral during aging, Calcif. Tiss. Int. 49:251-258
12. Rey, C., M. Shimizu, B. Collins, and M. J. Glimcher (1990) Resolution-enhanced Fourier transform infrared spectroscopy study of the environment of phosphate ions in the early deposits of a solid phase of calcium-phosphate in bone and enamel, and their evolution with age. I: Investigations in ν_4 PO_4 domains, Calcif. Tiss. Int. 46, 384-394